Aus der Med. Universitäts-Poliklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. Tiemann.

Über vermehrtes Auftreten von Ikterus katarrhalis bei Diabetes mellitus.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn.

Vorgelegt am 27. Juni 1939

von

Paul Gerhard Hagdorn

aus Wesel, N.-Rhein.

BONN 1939

Anton Brand, Bonn.

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Dozent Dr. Hans Kohl
Korreferent: Professor Dr. F. Tiemann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Über vermehrtes Auftreten von Ikterus katarrhalis bei Diabetes mellitus.

Da das Zusammentreffen von Diabetes mellitus und Ikterus katarrhalis äußerst selten war, hat man sich noch nicht besonders mit der Frage des ätiologischen Zusammenhanges zwischen beiden Erkrankungen beschäftigt. Nach der heutigen Anschauung über die Stoffwechselstörung bei Diabetes mellitus glaubt man, daß das Parenchym der Leber an Glykogen verarmt ist. Deshalb kann man annehmen, daß beim Diabetes die Leberzellen besonders leicht Schädigungen aller Art ausgesetzt sind. Auch ist es gut vorstellbar, daß die Leber in ihrer Funktion so gestört ist, wie man sie als Ursache des Ikterus katarrhalis annimmt. Wenn solche Fälle früher öfters beobachtet worden wären, hätte man in der einschlägigen Literatur darüber berichtet. Aber gerade das Fehlen solcher Krankheitsbilder führte zeitweise zu der Annahme, daß die Diabetikerleber widerstandsfähiger gegenüber Erkrankungen wie Ikterus katarrh. sei als die Leber des Gesunden. Selbst in den Darstellungen von F. Umber, L. Lichtwitz und Th. Thanhauser findet man keine näheren Angaben über das zeitlich zusammentreffende Auftreten von Diabetes und Ikterus.

Es ist also sehr selten, daß ein Ikterus im Verlauf eines Diabetes auftritt, wenn man nicht die Fälle hinzuzieht, in denen der Ikterus durch eine mechanische Stauung oder Medikamentation (durch Schädigung der Leberzellen) hervorgerufen wird.

In der letzten Zeit sind nun einige Fälle von vermehrtem Auftreten von Ikterus bei Diabetikern bekannt geworden.

Als erste Beschreibung in der Literatur finden wir die Angaben von A. Flaum, H. Malmroß und E. Person. Sie fanden im Jahre 1923 bei einem epidemischen Auftreten des Ikterus katarrhalis auf einer Diabetikerstation in Lund in Schweden, daß von den 34 Ikterusfällen nicht weniger als 28 Diabetiker waren.

Ferner beschrieb 1923 Koleczek einen wenn auch nicht gleichen — so doch ähnlich gelagerten Fall von Diabetes und Ikterus.

Bei einem 6jährigen Knaben beobachtete K., daß sich nach Ablauf eines Ikterus katarrhalis, in dessen Verlauf der Patient sehr reichlich K. H. erhalten hatte, akut ein Diabetes mellitus entwickelte, der aber unter entprechender Diät zur Heilung gelangte.

Im Jahre 1931 wird nun der erste Fall in Deutschland bekannt gegeben. H. Steinitz hatte bis 1931 unter seiner großen Zahl von Diabetikern keinen Fall von Ikterus katarrhalis beobachtet, bis dann 1931 plötzlich acht solcher Fälle auftraten und zwar in dem verhältnismäßig kurzen Zeitraum von acht Monaten, in denen insgesamt 126 Diabetiker behandelt wurden. St. fand, daß bei keinem seiner Fälle die Leber vergrößert war oder die Milz an Umfang zugenommen hatte.

Angeregt durch diese Veröffentlichungen hat dann H. Dibold an der von Noorden'schen Klinik alle 1931 und 1932 dort behandelten Diabetiker anamnestisch erfaßt und festgestellt, daß bei den 200 Frauen kein Ikterus katarrhalis aufgetreten war, während sich bei den 224 Männern 11 mal katarrhalischer Ikterus fand. Jedoch ist es sehr fraglich, ob man diese Fälle im Zusammenhang mit den anderen Fälien anführen kann, da bei acht Kranken der Ikterus z. T. viele Jahre vor, bei drei Kranken nach Feststellung des Diabetes aufgetreten war. H. Dibold schließt sich der Meinung von Malmroß und Steinitz an, daß infektiöse Ätiologie für gehäuftes Auftreten von Ikterus bei Diabetikern am wahrscheinlichsten ist. Weiterhin beschäftigt sich Dibold mit der Frage der gegenseitigen Beeinflussung des klinischen Bildes und des Verlaufs des Parenchymikterus durch den bestehenden Diabetes mellitus, und inwieweit die durch den Ikterus geschädigte Leber den Stoffwechsel des Diabetikers beeinflußt. Er kommt zu der Auffassung, „daß mit Auftreten des Ikterus zwar eine augenblickliche Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage einhergeht, wenn auch manchmal in erstaunlich geringem Grade. Ob nachträgliche Verschlechterung wirklich ausbleibt oder nur verdeckt wird durch den Erfolg länger dauernder Spitalsbehandlung und häufiger Nachsorge, kann vorläufig nicht entschieden werden. Jedenfalls deutet der gutartige Verlauf beider

gleichzeitig bestehender Krankheitsvorgänge auf weitgehende Unabhängigkeit der einzelnen Leberfunktionen."

Im Jahre 1932 veröffentlicht H. Steinitz weitere 19 Ikterusfälle unter 334 Diabetikern. Unter den 19 Fällen stehen 14 ambulante 5 klinischen Fällen gegenüber. Bemerkenswert ist, daß die weiblichen Kranken mit 19 gegenüber 8 männlichen Kranken ziemlich überwiegen, während sich die Gesamtzahl der 334 Diabetiker auf 204 Frauen und 130 Männer verteilt. Klinisch ist zu den Fällen zu bemerken, daß ganz im Gegensatz zu den ersten acht Fällen bei fast den meisten Ikterikern die Leber vergrößert und nicht druckempfindlich war. Bei sechs Kranken konnte Steinitz auch eine Vergrößerung der Milz feststellen. Die Leber- und Milzvergrößerungen waren in manchen Fällen noch Wochen nach Verschwinden des Ikterus nachweisbar.

Im Blut fand St. als höchsten Bilirubinwert 14 mg%. In vier Fällen bestand ausgesprochene Leukopenie (2400—4500 Leukocyten). In einem anderen Fall konnte eine Leukocytose von 20 700 nachgewiesen werden.

In fast allen Fällen war die rapide Gewichtsabnahme auffallend, die aber rasch wieder ausgeglichen werden konnte.

Sehr eindrucksvoll waren die geringen subjektiven Beschwerden im Gegensatz zu der oft objektiven Schwere des Krankheitsbildes. Die Dauer des Ikterus betrug wenige Tage bis drei Monate.

Gerade wie die bakteriologischen Untersuchungen von Flaum-Malmroß-Person nur negative Werte ergaben, so konnte auch Steinitz bei den Übertragungsversuchen von Blut auf Meerschweinchen — er dachte an ein durch Spirochäten hervorgerufenes Krankheitsbild — keine positiven Resultate erzielen.

Lediglich bei 2 Fällen konnte Steinitz aus dem Urin und bei einem Fall aus dem Duodenalsaft hämolytische Streptokokken züchten.

Steinitz ist der Meinung, daß „das ausschließliche Befallensein von Diabetikern doch an eine mit dem Diabetes selbst im Zusammenhang stehende Parenchymschädigung der Leber denken läßt. Es wäre denkbar, daß die durch die diabetische Stoffwechselstörung geschä-

digte Leber einer infektiös-toxischen Noxe nur verminderten Widerstand entgegensetzen kann". Weiterhin spricht er die Vermutung aus, daß man nach dem klinischen Bilde vielleicht an eine Infektion mit den Keimen der Typhus-Coligruppe glauben könnte.

Im Jahre 1936 gibt dann noch A. Bade weitere 5 Fälle bekannt, bei denen ein zeitlich gleiches Auftreten von Diabetes und Ikterus katarrhalis beobachtet wurde. B. ist der Meinung, daß eine einheitliche Ursache für den Ikterus beim Diabetiker nicht vorhanden ist, vor allen Dingen in bezug auf eine einheitliche Infektionsquelle. Ätiologisch sei der Diabetiker-Ikterus genau so wie jeder andere Ikterus simplex zu betrachten. Es seien nur die Bedingungen, die beim Diabetiker zum Ikterus führten, andere. Es würden durch ganz geringe Noxen Leberschädigungen gesetzt, die beim Nichtzuckerkranken eben keine solche Schädigungen nach sich zögen.

W. Stockinger berichtet dann 1938 aus der medizinischen Universitätsklinik Kiel über weitere 24 Ikterus-Diabetesfälle. Auch er kommt zu keinem klaren Ergebnis über die ursächliche Entstehung des Ikterus bei Diabetikern. Wenn man auch an einen ursächlichen Zusammenhang mit den geschädigten Leberzellen denken müßte, so sei es doch durchaus möglich, daß ganz andere, nicht im Wesen des Diabetes selbst gelegene Ursachen in Frage kämen. Verfasser meint, man müßte auf den erhöhten Verbrauch von Gemüsekonserven bestimmter Herkunft achten. Weiterhin könnte eine Änderung der Qualität des Insulins oder irgendwelche angeblichen Heilmittel des Diabetes, die zeitweise stärkere Verbreitung finden, als Ursachen in Frage kommen.

Wir konnten nun auch in der Bonner medizinischen Universitätspoliklinik (Direktor: Professor Dr. F. Tiemann) in der letzten Zeit ein gehäuftes gleichzeitiges Auftreten von Ikterus katarrhalis bei Diabetes mellitus beobachten. In unserer Zuckersprechstunde sahen wir bereits einen Fall im Jahre 1932, ferner 2 im Jahre 1934, 4 im Jahre 1937 und 15 im Jahre 1938 und bis März 1939 wiederum 2 Fälle.

Alle diese Krankheitsfälle wurden entweder auf unserer Beobachtungsstation oder aber auch zum Teil ambulant behandelt.

Eine kurze Zusammenstellung möge einen Überblick über die einzelnen Fälle geben:

Nr.	Name	Alter	Diabet. seit	Ikterus Jahr	katarrh. Monat	Differenz	Diabetes in Familie
1	Frau J.	59	1930	1932	Febr. April	2 J.	ja
2	Frau B.	62	1920	1934	August	15 „	ja
3	Frau G.	44	1931	1934	Sept.	3½ „	ja
4	Herr K.			1937	Sept.		—
5	Frau U.	63	1929	1937	August	8 „	—
6	Frau K.	57	1934	1937	Sept.	3 „	ja
7	Herr N.		1932	1937	Sept.	5 „	—
8	Frau S.	55	1926	1938	März	12 „	—
9	Frau F.	47	1937	1938	März	8 M.	—
10	Herr N.	63	1924	1938	März	14 J.	—
11	Frau Z.	63	1934	1938	April	4 „	ja
12	Frau R.	59	1929	1938	April Mai	9 „	—
13	Frau G.	62	1936	1938	April	2 „	ja
14	Herr A.	32	1934	1938	August	4 „	—
15	Herr A.	63	1934	1938	August	4 „	ja
16	Herr M.	26	1932	1938	August	6 „	—
17	Frau S.	63	1935	1938	August	3 „	ja
18	Frau S.	50	1937	1938	Aug. Sept.	1 „	—
19	Frau P.	63	1928	1938	Sept.	10 „	ja
20	Frau P.	65	1925	1938	Sept.	13 „	—
21	Frau N.	64	1930	1938	Okt.	8 „	—
22	Frau H.	64	1929	1938	Nov.	9 „	ja
23	Herr H.		1930	1939	Febr. März	9 „	—
24	Frau G.		1927	1939	März	12 „	ja

Aus der oben angeführten Tabelle läßt sich nun Genaueres entnehmen über das Alter des Patienten, das Alter des Diabetes, über den Zeitpunkt des Auftretens des Ikterus katarrhalis, über die Differenz zwischen dem Manifestwerden des Diabetes bis zum Auftreten des Ikterus, und welche Patienten bereits familiär mit Diabetes belastet sind.

Weiterhin ersehen wir, daß die weiblichen Kranken mit 17 : 7 männlichen Kranken sehr erheblich im Vordergrund stehen. Es ist fast dasselbe Verhältnis wie bei Steinitz (19 : 8). Stockinger und Bade

konnten ein ähnliches Verhältnis nicht feststellen. Es ist natürlich erst dann eine genauere Bestimmung der Geschlechtsdisposition möglich, wenn man ein um ein Vielfaches größeres Krankengut beobachtet hat.

Ganz besonders auffallend bei unseren Fällen war das Auftreten des Ikterus zu einer bestimmten Jahreszeit:

Steinitz beobachtete ein gehäuftes Auftreten in den Wintermonaten, was allerdings von Bade bestritten wird. Auch Stockinger konnte diese Beobachtung nicht berichten, denn die Kieler Fälle waren ziemlich gleichmäßig über das ganze Jahr verteilt. Unsere Bonner Kranken zeigten nun in 13 von den 24 Fällen ein Auftreten des Ikterus im August—September, während 9 Fälle im März —April beobachtet wurden. Lediglich zwei Fälle sahen wir in den Wintermonaten November—Dezember. Es ist dies doch ein ziemlich auffälliges Manifestwerden des Ikterus im Frühjahr und Spätsommer.

Ebenso wie Dibold, Steinitz und Stockinger konnten auch wir keine besondere Altersdisposition feststellen. Unsere Kranken standen im Alter von 25—65 Jahren. Ob eine besondere Bevorzugung des jugendlichen Diabetes für das Befallenwerden des Ikterus besteht, können wir nicht beurteilen, weil wir nur sehr wenig jugendliche Diabetiker in unserer Klinik behandeln. Auch besteht ein großer Unterschied zwischen den Abständen des Auftretens des Diabetes bis zum Ausbruch des Ikterus katarrhalis. Wir sahen Werte von einigen Monaten bis zu 15 Jahren, so daß — wie auch Stockinger dies bereits beobachtete — von einer zeitlichen Abhängigkeit nicht gesprochen werden kann.

Was die Stärke des Ikterus angeht, so konnten wir sowohl leichte, wie mittlere als auch schwere Erkrankungen beobachten. Die Dauer des Ikterus lag zwischen einigen Tagen bis zu zwölf Wochen.

Als Beispiele seien einige der Krankengeschichten angeführt.

Fall 19. Frau W. P., geb. 1876, Größe 151 cm, Gew. 52,7 kg.

Familienanamnese: Vater mit 76 J. gestorben, Mutter mit 83 J., Todesursache unbekannt.

6 gesunde Geschwister, 1 Schwester leidet an Diabetes. 4 gesunde Kinder, 1 Kind an Diabetes gestorben.

Eigenanamnese: Als Kind Scharlach. Mit 42 und 44 Jahren Gallenkoliken gehabt. Seit 1928 leidet P. an Zuckerkrankheit und hat kein Insulin bekommen. 1934 Furunkulose und Otitis media. April 1934 stationäre Behandlung zwecks Einstellung der Diät, hat bis Juni Insulin „Hoechst" bekommen, von dann ab wieder insulinfrei gewesen.

Spezielle Anamnese: Seit Mitte August 1938 fühlt Pat. sich nicht mehr gut. Sie klagt über völlige Appetitlosigkeit, Mattigkeit und Elendsgefühl. Ferner habe sie eine beträchtliche Gewichtsabnahme beobachtet. Im Munde habe sie einen „pappigen Geschmack". Ende August sei sie gelb geworden. Der Urin habe eine dunklere Farbe angenommen, der Stuhl sei weißlich-grau geworden. Über irgendwelche Schmerzen habe sie nicht zu klagen. Am 7. IX. 1938 wurde Patientin stationär aufgenommen.

Befund: Es handelt sich um eine Pat. in noch ausreichendem Kräfte- und Ernährungszustand. Die Haut und sichtbaren Schleimhäute sind ikterisch verfärbt, die Skleren gelb. Es bestehen keine Exantheme und auch keine Kratzdefekte.

Kopf: Zunge feucht und gelblich belegt, sonst o.B.

Brustorgane: Pulmo o.B., Cor: geringe Verbreiterung nach links und vereinzelte Extrasystolen. Sonst o.B.

Abdomen: Weiche, schlaffe Bauchdecken, die Leber ist etwa zweiquerfingerbreit unter dem rechten Rippenbogen zu fühlen. Sie ist verhärtet und nicht schmerz- oder druckempfindlich. Die Milz ist nicht nachweislich vergrößert.

Extremitäten und Z.N.S. o.B.

Bilirubin im Blut: direkt prompt, indir. 6,48 mg%.

Blutzucker: 0,278 g%. Meinickesche Reaktion negativ.

Urin: Albumen negativ, Saccharum positiv, 1,6% = 0,8 g. Acetessigsäure negativ, Urobilinogen vermehrt, Urobilin negativ, Bilirubin positiv.

Hgb. 79%, Erythrocyten 4020000, Leukocyten 8800. Rest-N im Serum 33,60 mg%.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 53/79 mm nach Westergreen.

16. IX. 1938. Neben Mattigkeitsgefühl klagt Patientin über keinerlei Beschwerden. Nur leichter Brechreiz.

Blutzucker: 0,306 g%. Bsg. 43/74 nach Westergreen.

Urin: Saccharum positiv, 3,2% = 32,0 g.

Urobilinogen vermehrt, Urobilin negativ, Bilirubin positiv. Bilirubin im Blut: direkt prompt, indirekt 8,60 mg%. Leukocyten 8600.

Therapie: K.H.-reiche Ernährung, Insulin 2mal 25 Einheiten, Decholintabletten 3, Cebiontabletten 3.

28. 9. 1938. Patientin hat einige Male Erbrechen gehabt, sonst keine besonderen subjektiven Beschwerden. Pat. wurde mit 2mal 25 E. Insulin, K.H.-reicher Kost, Decholintabletten und Vitaminen behandelt. Außerdem täglich 20 Minuten Rotlicht und Wärmebeutel.

Der Ikterus hat noch etwas an Intensivität zugenommen. Blutzucker 0,228 g %. BSG. 33/86 mm nach Westergreen. Bilirubin im Blut direkt prompt, indirekt 9,25 mg%.

Urin: Albumen negativ, Saccharum positiv : 2,2% = 24,2 g. Urobilinogen normal, Urobilin negativ, Bilirubin pos.

2. X. 1938. Da der Blutzucker auf über 0,300 g % steigt, werden steigende Insulingaben bis zu 2mal 60 Einheiten in den nächsten Tagen gegeben. Blut- und Urinkontrollen zeigen keine anderen Werte als in den vergangenen Tagen.

16. X. 1938. Der Ikterus nimmt noch mehr zu. Die subjektiven Beschwerden sind dieselben, aber im Gegensatz zu dem objektiven Krankheitsbild erstaunlich gering. Blutzucker 0,226 g % bei 2mal 65 Einheiten Insulin.

Urin: Saccharum positiv: : 0,6% = 4,8 g, Aceton negativ. Acetessigsäure negativ. Urobilinogen normal, Urobilin negativ, Bilirubin positiv. Bilirubin im Serum direkt prompt, indirekt 9,65 mg%.BSG. steigt auf 71/115 mm nach Westergreen.

19. X. 1938. Abends 22 Uhr hypoglykämischer Zustand (Übelsein, kalter Schweißausbruch). Blutzucker im Anfall 0,84 g %.

Umsetzen auf Deposulin 2mal 40 Einheiten, was von Pat. sehr gut vertragen wird. Die ikterische Verfärbung nimmt allmählich ab. Patientin fühlt sich etwas besser.

Am 21. X. 1938 beträgt der Bilirubinwert im Blut noch dir. prompt, indirekt 4,23 mg%.

Bsg. nimmt in den nächsten Tagen ebenfalls ab (58/94). Im Urin ist lediglich Bilirubin positiv und Saccharum positiv, 0,8 % = 5,6 g.

Der Blutzucker ist bei 2mal 30 Einheiten Deposulin 0,206 g %. Mit dem allmählichen Abblassen des Ikterus wird auch mit den K.H.-gaben zurückgegangen und die Insulinmenge entsprechend gesenkt.

7. 11. 1938. Patientin fühlt sich wohl. Die ikterische Verfärbung ist erheblich zurückgegangen.

Der Blutzucker ist um 0,250 g % fast jeden Tag gleichbleibend bei 1mal 20 Einheiten Deposulin. Der Bilirubinwert ist gesunken bis auf direkt prompt, indirekt 0,80 mg%.

Urin: Saccharum negativ, Aceton negativ, Acetessigsäure negativ, Urobilinogen vermehrt, Urobilin negativ, Bilirubin negativ. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 40/71 nach Westergreen.

17. 11. 1938. Patientin fühlt sich subjektiv gesund. Der Blutzucker bleibt bei einmal 10 E. Deposulin bei ungefähr 240 mg%. Im Urin erscheint wieder Zucker. Urobilinogen bleibt leicht vermehrt, während die anderen Farbstoffe nicht mehr nachweisbar sind. Im Blut ist Bilirubin direkt negativ, indirekt 0,63 mg%. Die BSG. beträgt 28/53 mm nach Westergreen.

25. 11. 1938. Bei subjektivem Wohlbefinden verläßt die Patientin mit noch leicht ikterischen Verfärbungen die Klinik. Sie bekommt bis zum gänzlichen Verschwinden der ikterischen Verfärbung weiterhin 1×10 Einheiten Insulin. Die Leber ist noch immer zweiquerfingerbreit unter dem Rippenbogen nachweisbar und nicht druckschmerzhaft. Die Milz ist nicht palpabel.

Fall 13. Frau K. G., 61 Jahre, 164 cm, 85,0 kg.

Familienanamnese: Großeltern unbekannt.

Eltern: Vater verunglückt, Mutter an Pneumonie gestorben. 3 gesunde Geschwister, 2 gestorben (Todesursache unbekannt), zwei gesunde Kinder, 1 Tochter leidet an Diabetes.

Der Ehemann ist gesund.

Eigenanamnese: Kinderkrankheiten unbekannt. Sonst angeblich nie krank gewesen. 1914 Abort. Sonst keine Fehl- oder Frühgeburten. Seit 1936 Diabetes mellitus. Erhält 1×15 Einheiten Insulin.

8. 6. 1938 Einweisung in die Klinik.

Patientin fühlt sich bereits seit 3 Wochen elend. Sie klagt über Appetitlosigkeit, Mattigkeit und pappigen Geschmack im Munde. Schmerzen kann die Patientin nicht angeben. In den letzten 14 Tagen war eine Gewichtsabnahme von 3 kg zu verzeichnen. Vor etwa 8 Wochen habe sie eine gelbliche Verfärbung ihrer Haut bemerkt, die in den letzten Tagen zugenommen habe.

Befund: Patientin in reduziertem Kräfte- und Ernährungszustand.

Kopf: feuchte, gelblich belegte Zunge, sonst o. B.

Hals: o. B. Brustorgane: Pulmo und Cor o. B.

Abdomen: weiche, schlaffe Bauchdecken, die Leber ist handbreit unter dem Rippenbogen zu tasten, es besteht keine Druckschmerzhaftigkeit. Die Milz ist nicht nachweislich vergrößert. Extremitäten und Z.N.S. o.B. Der Blutzucker beträgt 0,215 g%. Urin: Albumen opal, Saccharum positiv, 1,8% = 5,4 g. Aceton stark positiv, Acetessigsäure spur. Urobilinogen vermehrt, Urobilin positiv, Bilirubin positiv. Bilirubin im Serum direkt prompt, indirekt 2,04 mg%.

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 23/64 n. Wester. Hgb. 84%, Erythrozyten 4 360 000, Leuko. 6800. Meinickesche Trübungs- und Klärungsreaktion negativ.

15. 6. 1938. In den letzten Tagen war eine starke Zunahme der Gelbverfärbung zu beobachten. Diätetisch wurde Patientin im Wesentlichen auf K.H.-reiche Kost eingestellt, und bekam dabei steigende Insulingaben bis zu 2×25 E. Ferner Decholintabletten und

Rotlichtbestrahlung. Der Blutzucker ist auf 0,130 g% gesunken. Der Urin zeigt folgende Werte: Saccharum negativ, Aceton stark positiv, Acetessigsäure negativ. Urobilinogen normal, Urobilin positiv, Bilirubin positiv.

Der Blirubinwert im Blut ist auf direkt prompt, indirekt 10,80 mg% gestiegen. BSG. beträgt 15/38 mm n. Westerg.

23. 6. 1938. Die ikterische Verfärbung ist etwas abgeblaßt. Patientin erhält täglich 70 Einheiten Insulin bei K.H.-reicher Kost. Seit dem 21. 6. ist Aceton im Urin negativ. Saccharum positiv, 1,2% = 12 g. Albumen opal. Urobilinogen vermehrt, Urobilin positiv, Bilirubin positiv. Bilirubinwert im Serum beträgt direkt prompt, indirekt 6,86 mg%. Der Blutzucker ist 0,219 g%.

4. 7. 1938. Der Ikterus nimmt an Intensität zusehends ab. Patientin fühlt sich subjektiv wohl und hat wieder besseren Appetit. Der Urin wird zuckerfrei und der Blutzucker sinkt auf 0,140 g%. Patientin erhält nur noch 25 Einheiten Insulin.

Urin: Albumen negativ, Saccharum negativ, Aceton neg. Urobilinogen schwach vermehrt, Urobilin schwach vermehrt, Bilirubin negativ. Bilirubinwert im Serum ist gefallen auf direkt spur, indirekt 0,70 mg%. BSG. beträgt 31/61 mm. nach Westergreen.

12. 7. 1938. Patientin fühlt sich subjektiv wohl. Es besteht nur noch eine schwache Gelbfärbung. Bilirubinwert im Serum direkt schwach positiv, indirekt 0,60 mg%.

Im Urin ist Urobilinogen stark vermehrt, Urobilin stark vermehrt, Bilirubin negativ. Eiweiß und Zucker sind ebenfalls negativ.

Der Blutzuckerwert liegt um 0,220 g%. BSG. 37/66 mm.

20. 7. 1938. Bei subjektivem Wohlbefinden erhält Patientin nur noch 90 K.H. bei 2×5 Einheiten Insulin. Früher 200 K.H. bei 50 Einheiten Insulin. Der Blutzuckerwert liegt um 190 mg%. Im Urin besteht nur noch ein Nachtrommer. Urobilinogen normal, Urobilin und Bilirubin negativ. Der Bilirubinwert im Serum ist direkt negativ, indrekt 0,48 mg%.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beträgt 17/32 nach Westergreen.

Die Leber ist immer noch zweiquerfingerbreit unter dem Rippenbogen palpabel. Milz nicht vergrößert.

Patientin wird in ambulante Behandlung entlassen.

Wir haben absichtlich aus den Krankheitsfällen zwei typische ausgewählt. Denn nach unseren Beobachtungen kann man die Diabetiker, die an einem Ikterus katarrhalis erkranken, in zwei Gruppen einteilen. Erstens die Gruppe derjenigen, die eine Gallenerkrankung anamnestisch nachzuweisen hatten oder über Druckschmerzhaftigkeit in der Gallenblasengegend oder über Schmerzen der Leber klagten und zweitens die Gruppe derjenigen, die nie im Leben eine Gallenaffektion durchgemacht hatten und auch während der jetzigen Erkrankung über keinerlei Schmerzen klagten. Allerdings muß betont werden, daß die erste Gruppe ganz entschieden in der Minderzahl war.

Bei allen Fällen begann der Ikterus mit denselben subjektiven Beschwerden: 8—14—21 Tage vor dem Auftreten des Ikterus klagten die Patienten über Elendsgefühl, Appetitlosigkeit und Völlegefühl im Leib, faden Geschmack im Munde und über Gewichtsabnahme. Diese Beschwerden blieben dann während des ganzen Verlaufs der Ikteruserkrankung bestehen, wenn sie auch in manchen Fällen so gering waren, daß sie in gar keinem Zusammenhang mit der objektiven Schwere des Krankheitsbildes standen.

Klinisch fanden wir in fast allen Fällen die Leber um 2 Querfinger bis Handbreite den unteren Rippenbogen überragen, bei wenigen bestand auch eine geringe Druckschmerzhaftigkeit der Leber. Die Leber war meistens etwas verhärtet und von glatter Oberfläche. Auch Malmroß, Steinitz und Stockinger haben dieselbe Beobachtung gemacht. Allerdings konnten wir nur einen einzigen Fall untersuchen, bei dem die Milz nachweislich vergrößert war, während dies von anderen Autoren in mehreren Fällen beobachtet wurde.

Ein auffälliges, rasches Schwanken der Lebergröße wird von Dibold in zwei Fällen beschrieben, wobei sich im Laufe des Tages Veränderungen der Lebergröße bis zu 3 Querfinger nachweisen ließen. Ob diese auffallende Änderung der Lebergröße durch kardiale

oder cholestatische Stauung, durch wechselndes intrahepatisches Ödem oder durch Lageveränderung zustande kam, ließ sich nicht entscheiden. Bei den Bonner Kranken konnte es in keinem Fall nachgewiesen werden.

Die Gallenfarbstoffe waren im Urin immer nachweisbar vermehrt. Die Bilirubinwerte im Serum waren verschieden hoch, wir fanden Werte zwischen 1,01 mg% und 11,90 mg%. Stockinger stellte Werte bis zu 19,90 mg% fest.

Steinitz sah weiter, daß mehrere Fälle den Eindruck infektiöser Erkrankungen machten: Leichte Temperaturerhöhung, in 4 Fällen Leukopenie, in einem Fall Leukozytose; dazu fand er Leber- und Milzschwellung. Leichte Temperaturerhöhung sahen wir nur in einigen wenigen Fällen (bei drei Kranken bestand im Anfang eine Temperatur von 38,5°, die aber nach drei bis vier Tagen wieder normale Werte zeigte).

Die Leukozytenwerte waren meistens normal. In einem Fall fanden wir mit 13500, in einem anderen mit 10800 Leukozyten eine leichte Leukozytose. Leukopenie sahen wir in keinem Fall. Der Differentialausstrich des Blutes war stets ohne pathologische Veränderungen.

Dagegen sahen wir fast bei allen Krankheitsbildern stark beschleunigte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeiten: (von ungefähr 25/45 mm n. W.) bis zu 71/115 mm nach Westergreen.

Kurz sei hier noch ein Fall eingefügt, der einen völlig atypischen Verlauf nahm:

Am 27. 12. 1938 wird eine von uns seit ca. 6 Jahren wegen Diabetes behandelte Patientin im Alter von 59 Jahren in vollkommen benommenem Zustand eingewiesen. Nach Angaben der Verwandten ist Patientin vor einem Tag plötzlich gelb geworden und habe farblosen Stuhl gehabt. Über Schmerzen habe sie nicht geklagt. Patientin zeigt eine starke motorische Unruhe der linken Extremitäten. Es besteht ein starker Ikterus. Leber vergrößert, Milz nicht palpabel.

Bereits nach 24 Stunden kommt es zum Exitus, ohne daß Patientin vorher noch einmal zur Besinnung kam. Aus dem Sektions-

protokoll führen wir die uns hier interessierenden Stellen auszugsweise an: ... Alte Cholecystektomie / Haemorrhagische Erosionen im untersten Oesophagusabschnitt / Parenchymatöse Degeneration und Bindegewebsvermehrung in der Leber (subakute gelbe Leberatrophie?, interstitielle Hepatitis?) mit deutlichm Ikterus / Starke peritoneale Verwachsungen in der Operationsgegend / Erweiterung der extrahepatischen Gallenwege (ohne Steine) / Schwere Verfettung mit Ikterus der Nieren / Blutungen ins Nierenbecken / Hypoplasie der Milz ...

Einen anderen Fall, der unter ähnlichen klinischen Zeichen verlief, konnten wir bis heute nicht beobachten.

Weiterhin haben wir uns die Frage vorgelegt, ob die Zuckerkranken, die bereits mit dem Diabetes familiär belastet sind, gegenüber dem Ikterus katarrhalis anfälliger sind als andere nicht familiär belastete Diabetiker. Zu diesem Zweck haben wir alle in der genannten Zeit behandelten Diabetiker familienanamnestisch aufgenommen.

Wie groß nun die Zahl derjenigen Diabetiker ist, bei denen Diabetes bereits in der Familie vorkommt, läßt sich aus den vielen Veröffentlichungen eindeutig nicht festlegen.

Cammidge fand im Jahre 1934 bei einer Aufstellung von 1000 Diabetikerfamilien in rund 40% ein bereits familiäres Auftreten des Diabetes. Weiterhin beobachtete er, daß 19,7% wahrscheinlich recessiven, 19,9% dominanten Erbgang hatten. Eine Einteilung nach dem Alter zeigte, daß die recessive Form bei Patienten überwog, deren Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr beobachtet wurde, während später die dominante Form überwog.

Pincus, Gregory und White stellten bei den von ihnen aufgestellten Statistiken in krassem Gegensatz dazu fest, daß bei rund 4½ Tausend Diabetikern nur in 6,7% der Fälle eine eindeutige familiäre Belastung nachzuweisen war. Auch konnten sie nicht die Cammidge'sche Beobachtung bestätigen, daß vor dem 40. Lebensjahr recessiver und nach dem 40. Jahr dominanter Erbgang vorliegen soll.

Im selben Jahr noch berichtet Pannhorst aus dem Diabetikerheim in Garz auf Rügen, daß in 25% der Fälle heredofamiliäres Auftreten von Diabetikern beobachtet wurde. Weiterhin fand er unter 216 Diabetikern vier Fälle von direktem konjugalen Diabetes und acht Fälle von indirektem konjugalen Diabetes.

Das gleiche Resultat gibt auch Ernst Müller aus seinen Beobachtungen bekannt, der auf Grund von 1372 Krankengeschichten aus dem Jahre 1931—1933 fand, daß 26% der Diabetiker familiär belastet sind.

Von Steiner hinwiederum wurde ein familiäres Vorkommen des Diabetes in 35,1% beschrieben. Der scheinbar dominante Erbgang wurde unter 97 Sippen nur 4 mal festgestellt und konnte somit die Cammidgesche Hypothese des dominanten bzw. recessiven Erbganges hier wiederum nicht bestätigt werden. Außerdem fand St., daß von 30 Kindern aus 9 Ehen mit direktem konjugalen Diabetes 9 an manifestem Diabetes litten, d. h. ca. ¼ bis ⅓. Hierzu berichtet noch Faelli aus Untersuchungen von Diabetikerkindern, daß ganz abgesehen von der direkten Heredität das allgemeine Bild kein günstiges ist.

Cowen stellte bei seinen Untersuchungen 27% familiäres Vorkommen fest, nur in zwei Fällen war dominanter Erbgang durch drei Generationen nachweisbar, sonst schien recessive Vererbung vorzuliegen.

Kostermann und Schuwicht legen eine erbliche Belastung für ca. ⅕ aller Fälle fest (19,1%). 9,8% hatten ihren Diabetes direkt von den Eltern geerbt.

Wie man aus dem kurzen Überblick über die veröffentlichten Arbeiten ersieht, ist eine genauere Festlegung der Zahl der erblich belasteten Diabetiker nicht vorzunehmen, jedoch scheint man wohl am richtigsten zu gehen, wenn man ungefähr ein Viertel bis ein Drittel der Fälle annimmt. Man muß dabei natürlich berücksichtigen, aus welchen Kreisen und aus welchen Ländern die Kranken stammen, an denen man die Untersuchungen angestellt hat.

Bei unseren eigenen Erhebungen, die wir an den Diabetikersippen der Bonner Poliklinischen Zuckersprechstunde durchführten,

konnten wir folgende Resultate finden. Im Ganzen standen uns 80 Diabetiker zur Verfügung, deren Familien wir untersuchten. Von den 80 Kranken war bei 45 in der Familie kein Diabetes vorgekommen. Von den 160 Elternteilen waren 12 an Diabetes erkrankt, und zwar 5 mal der väterliche und 7 mal der mütterliche Teil. In drei Fällen bestand direkter konjugaler Diabetes. Von den 20 Nachkommen dieser drei Elternpaare waren 10 an Diabetes erkrankt, d. h. 50% der Nachkommen waren manifest erkrankt. In drei Fällen war direkter dominanter Erbgang durch drei Generationen hindurch feststellbar.

Unter der Nachkommenschaft der bei uns in Behandlung stehenden Diabetiker war naturgemäß nur ein sehr geringer Teil zuckerkrank, da fast alle noch nicht das Alter von 50 bis 55 Jahren erreicht hatten, in denen der Diabetes am zahlreichsten vorkommt, wie in der Literatur von allen älteren und neueren Autoren erwähnt wird und es auch bei unseren Kranken der Fall war. Von den 80 Diabetikern hatten 62 zusammen 195 Kinder, bei denen lediglich bei vieren ein Diabetes nachzuweisen war. Demgegenüber findet sich natürlich bei den Geschwistern eine größere Anzahl Zuckerkranker. Von den 80 hatten 70 zusammen 366 Geschwister, unter denen bei 30 Fällen Diabetes nachweisbar war.

Es läßt sich aus den angeführten Zahlen erkennen, daß bei 35 Diabetikern in der Familie bereits eine familiäre Belastung nachzuweisen war, was einem Prozentsatz von 43,07 entspricht.

Von den 24 Diabetikern, die zuglich an einem Ikterus erkrankten, waren 11 aus einer bereits erblich belasteten Familie, d. h. 45,8%. Es besteht also keine herabgesetzte Widerstandsfähigkeit der durch die Familie bereits erblich belasteten Diabetiker gegenüber Ikterus katarrhalis im Vergleich zu anderen Zuckerkranken. Zwei der an Ikterus Erkrankten stammen aus direkten Diabetikerfamilien, wovon wir als Beispiel die Familienanamnese der Patientin Frau S. (Fall 17) anführen wollen.

Familienanamnese:

Eltern des Vaters: kein Diabetes. Todesursache unbekannt.

Eltern der Mutter:

Mutter: kein Diabetes, starb im Wochenbett.
Vater: kein Diabetes, starb an Magencarcinom.
Vater: litt an Diabetes, Furunkulose.
1 Bruder des Vaters ist an Diabetes gestorben.
1 Sohn der Schwester des Vaters an Diabetes gestorben.
1 Tochter der Schwester des Vaters an Diabetes gestorben.
Mutter: litt an Diabetes.
1 Bruder der Mutter ist an Diabetes gestorben.
Proband: leidet seit vier Jahren an Diabetes und Gicht.
Von den 8 Geschwistern leben vier, drei sind als Kleinkinder gestorben, 1 Schwester ist an Tuberkulose gestorben. Drei lebende Schwestern leiden an Diabetes.
Kinder: keine.

Was nun die Frage des Zustandekommens der Häufung von Ikterusfällen bei Diabetikern angeht, so ist trotz Prüfung aller in Frage kommenden Möglichkeiten eine bestimmte Erklärung nicht zu geben.

Wir können nicht an eine Haus- oder Laboratoriumsinfektion glauben, da ein Teil der Patienten bereits mit einem Ikterus katarrhalis eingewiesen wurde und auf der anderen Seite sehr viele andere Patienten derselben Gefahr der Infektion ausgsetzt gewesen waren und doch nicht an einem Ikterus erkrankten. Fernerhin waren alle Patienten aus ganz verschiedenen Stadtteilen, sodaß man auch hier eine gemeinsame Infektionsquelle ausschließen muß. Weiter ist der Verdacht einer Schädigung durch eine veränderte Qualität des Insulins ausgesprochen worden, was wir aber ablehnen müssen, da ein Teil der Erkrankten nie im Leben vorher Insulin bekommen hatte, sondern lediglich einer diätetischen Therapie unterstand. Ebenso könnte man sich denken, daß die Patienten irgend ein Heilmittel gegen den Diabetes genommen hätten, was die Ursache für den Ikterus gewesen wäre. Aber auch in dieser Hinsicht war nichts zu finden. Wohl hatte ein Teil unserer Patienten einen sogenannten Diabetikertee genommen. Wir mußten aber feststellen, daß auch mehrere andere Diabetiker den Tee eingenommen hatten, ohne an einem Ikterus zu erkranken, andererseits nicht alle Ikteruskranke

dieses angebliche Heilmittel getrunken hatten. Weiterhin haben wir alle Patienten genauestens nach ihren Speisen ausgefragt, die sie zu sich nehmen, da wir den Verdacht hatten, daß der Ikterus durch Schädigungen entstanden sei, die durch irgendwelche Konserven- oder Fette gesetzt worden waren. Aber auch hier konnten wir trotz sorgfältigsten Ausfragens bei keinem etwas derartiges feststellen. Man könnte auch annehmen, daß die Ursache in einer zu einseitigen Ernährung (in Form einer Avitaminose) liegt. Auffällig ist auch das zeitgebundene Auftreten zu zwei bestimmten Jahreszeiten. Demgegenüber ist aber anzuführen, daß gerade unsere Diabetikerkost reich an Vitaminen ist. Andererseits könnte man sich vorstellen, daß es sich um eine Erkrankung handelt, die auf dem Infektionsweg durch ein Virus hervorgerufen wird, das bis jetzt noch unbekannt ist. Es ist gut denkbar, daß die Leberzellen durch den bereits bestehenden Diabetes geschädigt sind und deshalb dem unbekannten Virus weniger Widerstand entgegensetzen können als die Leberzellen des gesunden Menschen.

Herrn Dozent Dr. H. Kohl danke ich für die Überlassung der Arbeit, sowie für die Ratschläge und Unterstützungen bei ihrer Anfertigung.

Literaturverzeichnis.

Flaum, Malmross und Peson: Zentr. f. d. ges. i. Med.
Koleczek, Alf.: Monatsschr. f. Kinderheilkunde Bd. 26. H. 1. S. 86-70.
Steinitz: Kli. Wochen. 1931. S. 698 f.
Dibold: Deutsche Med. Wochen. 1932. S. 928 f.
Steinitz: Deutsch. Med. Woch. 1932. S. 1555 f.
Bade: Münch. Med. Woch. 1937. I., S. 171 f.
Stockinger und Wenzel: Med. Kli. 1938, I., S. 641 f.
Cammidge: Z. f. d. ges. i. Med. 75 (1934).
Pincus, Gregory und White: Zentr. f. d. ges. i. Med. 77 (1934).
Pannhorst: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 101—103 (1934).
Müller, Ernst: Med. Klinik I. 277—280.
Steiner, F.: Arch. f. klin. Med. 178. S. 497 f.
Faelli: Zentr. f. d. ges. inn. Med. 82.
Cowen, Mortimer: Zentr. f. d. ges. inn. Med. 88.
Kostermann u. Schuwicht: Ztschr. f. klin. Med. 133.
Steiner: Dtsch. Arch. klin. Med. 182, 231—240.

LEBENSLAUF.

Am 17. November 1911 wurde ich, Paul Gerh. Hagdorn, in Wesel als Sohn des Hauptlehrers Wilhelm Hagdorn und seiner Ehefrau Ottilie geb. Peiffer geboren.

Nach vierjährigem Volksschulbesuch kam ich Ostern 1922 auf das Staatliche Gymnasium zu Wesel, wo ich Ostern 1932 die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend studierte ich Medizin, und zwar 6 Semester in Bonn, wo ich W.S. 1934/35 das Physikum bestand.

Die klinischen Semester verbrachte ich in Rostock, Heidelberg und Bonn, wo ich im Winterhalbjahr 1937/38 das ärztliche Staatsexamen ablegte.

Danach war ich zunächst ein Jahr als Medizinal-Praktikant an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik zu Bonn tätig. Am 1. April 1939 erhielt ich die Bestallung als Arzt. Seit 1. Mai 1939 arbeite ich als Volontärarzt an der Universitätsklinik für Ohren-, Hals- und Nasenkranke zu Bonn.